

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-233145

(43)Date of publication of application : 05.09.1995

(51)Int.Cl.

C07C405/00  
A61K 31/557

(21)Application number : 06-074656

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD  
SATOU FUMIE

(22)Date of filing : 13.04.1994

(72)Inventor : SATOU FUMIE  
AMANO TAKEHIRO  
KAMEO KAZUYA  
TANAMI TOORU  
MUTO MASARU  
ONO NAOYA  
GOTO JUN

(30)Priority

Priority number : 05329208 Priority date : 27.12.1993 Priority country : JP

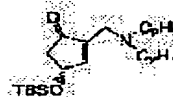
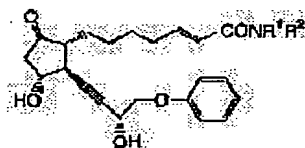
## (54) PROSTAGLANDIN E1 AMIDE HOMOLOGUES

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new prostaglandin E1 amide homologue which is useful for treating digestive ulcer because it has high durative actions to protect cells and inhibit the secretion of gastric juice.

CONSTITUTION: A compound of formula I (R1, R2 are H, a 1-6C alkyl, a 3-8C cycloalkyl, a methyl-substituted monovalent 7-12C ring hydrocarbon, a 1-6C alkylsulfonyl, methoxy-carbonylmethyl, R1 and R2 incorporate together with an adjacent N to form a monovalent heterocyclic group) for example, (2E)-16- phenoxy-17,18,19,20-tetranol-2,3,13,14-tetradecahydroPGE1-cyclohexylamide.

The compound of formula I is synthesized by starting with the reaction of a compound of formula II (TBS is t-butyldimethylsilyl) with an organoaluminum of formula III through the compound of formula IV.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

the examiner's decision of rejection or  
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of  
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-233145

(43) 公開日 平成7年(1995)9月5日

|                           |         |         |     |        |
|---------------------------|---------|---------|-----|--------|
| (51) Int.Cl. <sup>8</sup> | 識別記号    | 庁内整理番号  | F I | 技術表示箇所 |
| C 0 7 C 405/00            | 5 0 4 A | 7419-4H |     |        |
| A 6 1 K 31/557            | A C L   |         |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願平6-74656

(22) 出願日 平成6年(1994)4月13日

(31) 優先権主張番号 特願平5-329208

(32) 優先日 平5(1993)12月27日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(71) 出願人 000172282

佐藤 史衛

神奈川県藤沢市鶴沼東3-1-219

(72) 発明者 佐藤 史衛

神奈川県藤沢市鶴沼東3-1-219

(72) 発明者 天野 武宏

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

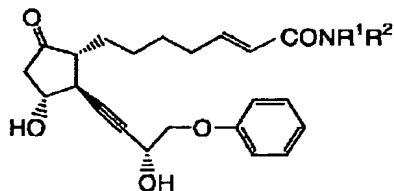
(54) 【発明の名称】 プロスタグランジンE<sub>1</sub>アミド類縁体

(57) 【要約】

【目的】 従来知られているPGE<sub>1</sub>類縁体よりも選択的で強力な抗潰瘍作用を有し、かつ持続性に優れた新規なPGE<sub>1</sub>類縁体を提供する。

【構成】 式

【化1】

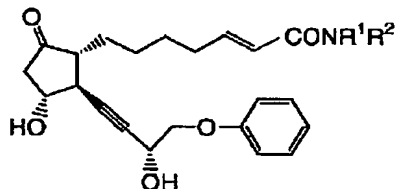


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は同一もしくは異なって水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基置換メチル基、架橋環式炭化水素の1価基、アルキルスルホニル基もしくはメトキシカルボニルメチル基を示すか、またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一緒になって隣接する窒素原子と共に複素環式化合物の1価基を示す。)で表されるプロスタグランジンE<sub>1</sub>アミド類縁体。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】 式

## 【化 1】



(式中、R¹、R²は同一もしくは異なって水素原子、炭素原子数 1～6 個のアルキル基、炭素原子数 3～8 個のシクロアルキル基、炭素原子数 3～8 個のシクロアルキル基で置換されたメチル基、炭素原子数 7～12 個の架橋環式炭化水素の 1 価基、炭素原子数 1～6 個のアルキルスルホニル基もしくはメトキシカルボニルメチル基を示すか、または R¹と R²は一緒になって隣接する窒素原子と共に複素環式化合物の 1 価基を示す。) で表されるプロスタグランジン E₁アミド類縁体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なプロスタグランジン E₁アミド類縁体に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 プロスタグランジン (以下、PG と略称する。) は微量で種々の重要な生理作用を発揮することから、従来より医薬への応用を意図して天然 PG 及び夥しい数のその誘導体の合成と生物活性の検討が行なわれている。その中でも PGE₁は、細胞保護作用、酸分泌抑制作用などの特徴ある作用を有していることが知られており、このため多数の PGE₁類縁体が消化性潰瘍治療薬として検討されてきた。また、特開昭 52-100446 号公報、米国特許第 4,160,101 号及び米国特許第 4,249,016 号においては、ω鎖の末端にフェノキシ基を有する 13,14-ジデヒドロ PGE₁類縁体が、具体的な例示はないものの特許請求の範囲に記載の一般式に包含されている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、従来知られている PGE₁類縁体は生体内での代謝が速く、従って消化性潰瘍に対する効果が持続しないという欠点がある。また、従来の PGE₁類縁体は下痢を初めとした副作用を誘発するため、高い用量で投与できず、十分な効果を挙げるができないという欠点があった。本発明の目的は、従来知られている PGE₁類縁体よりも選択的で強力な抗潰瘍作用を有し、かつ持続性に優れた新規な PGE₁類縁体を提供することにある。

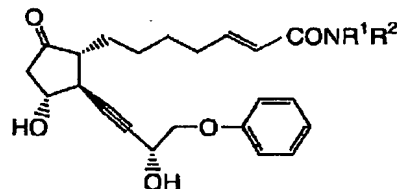
## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは鋭意研究を進めた結果、13,14 位に 3 重結合を有し、かつ ω鎖の末端位にフェノキシ基を有し、さらに 2,3 位に 2 重結合を有するある特定の PGE₁アミド類縁体が前記課題を解決できることを見だし、本発明を完成した。

## 【0005】 すなわち、本発明は、式 (1)

## 【0006】

## 【化 2】



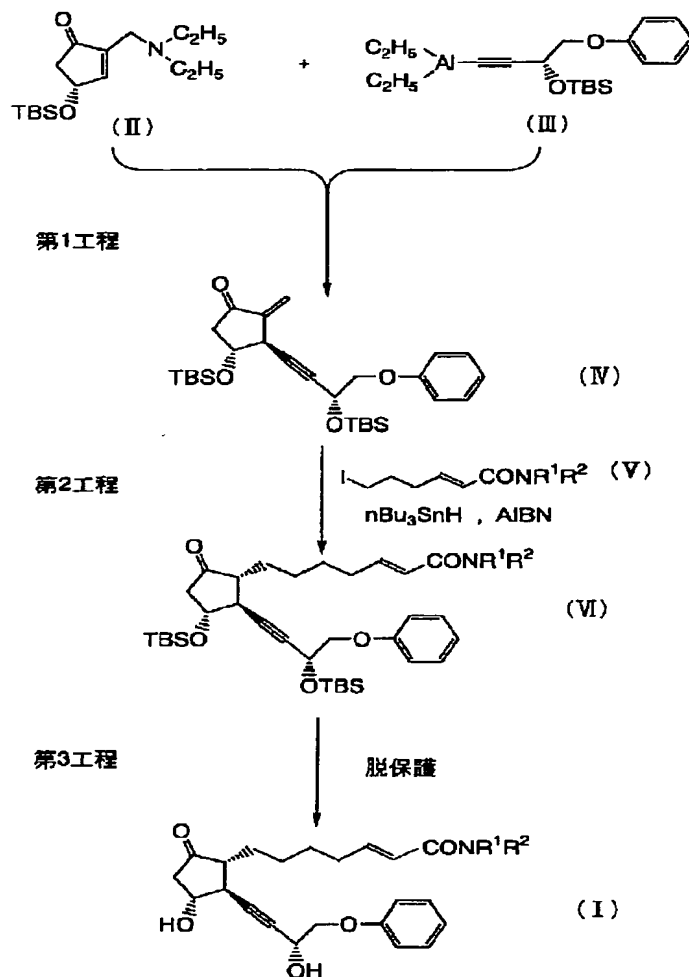
【0007】 (式中、R¹、R²は同一もしくは異なって水素原子、炭素原子数 1～6 個のアルキル基、炭素原子数 3～8 個のシクロアルキル基、炭素原子数 3～8 個のシクロアルキル基で置換されたメチル基、炭素原子数 7～12 個の架橋環式炭化水素の 1 価基、炭素原子数 1～6 個のアルキルスルホニル基もしくはメトキシカルボニルメチル基を示すか、または R¹と R²は一緒になって隣接する窒素原子と共に複素環式化合物の 1 価基を示す。) で表されるプロスタグランジン E₁アミド類縁体である。

【0008】 本明細書において、炭素原子数 1～6 個のアルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のものをいい、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基などである。炭素原子数 3～8 個のシクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などである。炭素原子数 7～12 個の架橋環式炭化水素の 1 価基としては、2-ノルボルニル基、1-アダマンチル基を挙げることができる。複素環式化合物とは、環内に少なくとも 1 個以上の窒素原子を含む 5 員環～7 員環の脂環式のものをいい、その 1 価基としては例えばピペリジノ基、1-ピロリジニル基、モルホリノ基、1-ピペラジニル基などを挙げることができる。特に好ましい R¹置換基は、メチル基、イソプロピル基、t-ブチル基、シクロヘキシル基である。

【0009】 式 (1) の化合物は、例えば以下の反応式に要約する方法により製造できる。

## 【0010】

## 【化 3】



【0011】（反応式中、TBSはｔ-ブチルジメチルシリル基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同意義である。）。

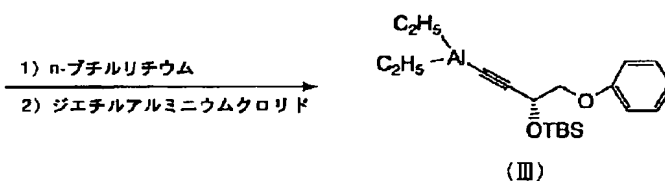
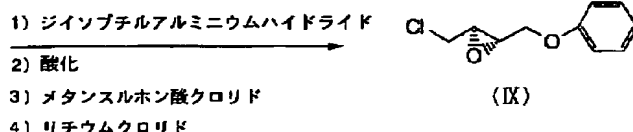
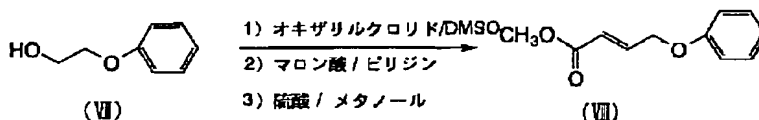
【0012】（第1行程）まず、佐藤らの方法〔ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.），第53巻，第5590ページ（1988年）〕により公知の式（II）の化合物に、式（III）で示される有機アルミニウム化合物約0.8～約2.0当量を約-10～約30℃、好ましくは約0～約10℃で不活性溶媒（例えばベンゼン、トルエン、テト

ラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、*n*-ヘキサンなど）中で反応させることにより立体特異的に式（IV）の化合物が得られる。

【0013】原料として使用される上記、式（III）の有機アルミニウム化合物は、例えば以下の反応式に示す方法にて調製することができる。

【0014】

【化4】



【0015】（上記反応式中、TBSは前記と同意義である。）

すなわち、式 (VII) で示されるアルコール化合物をオキザリルクロリドを用いDMSO中にて反応しアルデヒドとした後、ピリジン中にてマロン酸と縮合、脱炭酸反応を行い、次いで生成物をメタノール中硫酸にてエステル化反応を行ない式 (VIII) の化合物を得る。次に、式 (VIII) の化合物のメチルエステル部をジイソブチルアルミニウムハイドライドにて還元しアルコールとした後、2重結合部を酸化してエポキシ化合物とする。ここで、酸化は、例えば、L (+) -酒石酸ジイソプロピル、チタンテトライソプロポキシドを用いt-ブチルハイドロパーオキシドとジクロロメタン中で、約-20℃の温度にて反応することにより立体選択的に行う。得られたエポキシ化合物は、更にメタンスルホン化し、塩化リチウムと置換反応を行い式 (IX) の化合物を得る。式 (IX) の化合物は、テトラヒドロフラン中で約-70℃の温度にてn-ブチルリチウムと反応させ、生成するアセチレン誘導体の水酸基を通常条件にてt-ブチルジメチルシリル基で保護することにより式 (X) の化合物に導くことができる。式 (X) の化合物は、n-ブチルリチウムと反応させた後にジエチルアルミニウムクロリドと反応させ式 (III) の化合物が調製される。

【0016】（第2行程）第1行程で得られる式 (IV) の化合物を、式 (V) で表される化合物約0.5～約4当量とラジカル発生剤（例えばアゾビスイソブチロニトリル、アゾビスシクロヘキサン、過酸化ベンゾイル、トリエチルボランなど）約0.55～約2当量、さらにラ

ジカル性還元剤（例えば水素化トリブチルスズ、水素化トリフェニルスズ、水素化ジブチルスズ、水素化ジフェニルスズなど）約1～約5当量を不活性溶媒（例えばベンゼン、トルエン、キシレン、n-ヘキサン、n-ペンタンなど）中、約-78～約100℃で反応させ、式 (VI) の化合物とする。

【0017】（第3行程）第2行程で得られる式 (VI) の化合物の水酸基の保護基であるt-ブチルジメチルシリル基をプロスタグランジン化学の分野における通常の方法を用いて脱保護し、式 (I) の化合物を得る。

【0018】上記各工程の生成物は、必要に応じて、それ自体既知の方法により、例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの方法により反応混合物から分離、精製することができる。

【0019】本発明の化合物は、経口的にまたは非経口的に（例えば静脈内、直腸内、腔内）投与することができる。経口投与の剤型としては、例えば錠剤、顆粒剤、カプセル剤などの固形製剤、溶液剤、脂肪乳剤、リポソーム懸濁剤などの液体製剤を用いることができる。この経口投与と製剤として用いる場合には、α、βもしくはγ-シクロデキストリンまたはメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することもできる。静脈内投与の製剤としては、水性または非水性溶液剤、乳化剤、懸濁剤、使用直前に注射用溶媒に溶解して使用する固形製剤等を用いることができる。また、直腸内投与の製剤としては坐剤、腔内投与の製剤としてはベッサリ等の剤型を用いることができる。投与量は0.1～100μgであり、これを1日1～3回に分けて投与

する。

#### 【0020】

【発明の効果】本発明の式(1)の化合物は、強い細胞保護作用、酸分泌抑制作用を有し、しかもその持続性に優れている。また、下記試験例より明らかなように、EP受容体に対する選択性が極めてEP<sub>3</sub>受容体を選択的である。そのため、下痢などの副作用を発現せず抗潰瘍作用を選択的に発現させるので、消化性潰瘍を治療する医薬として有用である。

【0021】以下、本発明の効果を試験例により具体的に説明する。

#### 試験例 [EP受容体に対する選択性の検討試験]

EP受容体に対する選択性の検討試験はBritish Journal of Pharmacology, 第105巻, 第271~278ページ(1992年)に記載の文献に従って行った(EP<sub>2</sub>受容体は下痢に関係することが報告されており、また、EP<sub>3</sub>受容体は胃酸分泌作用に関係していることも報告されている。)。なお、各試験例中の化合物1~3とは、後記実施例で製造した化合物である。

#### 【0022】a. EP<sub>1</sub>受容体への作用検討(モルモット摘出回腸収縮作用試験)

ハートレー系雄性モルモットを使用した。回腸縦走筋を摘出し、マグヌス管(クレプス溶液, 37°C, 30ml)に懸垂し、混合ガス通気下約1gの張力を負荷し、薬物による回腸平滑筋の収縮を等長的に記録した。実験結果は、被験薬を $10^{-6}$ Mとなるようにマグヌス管内に加えた時の回腸の収縮をアセチルコリン(ACh)の $10^{-6}$ Mを加えた時の回腸の収縮高を100%として収縮率で表した。この結果を表1に示す。この結果より、PGE<sub>2</sub>は

EP<sub>1</sub>受容体に作用するが、本発明化合物は作用しないことが示された。

#### 【0023】b. EP<sub>2</sub>受容体への作用検討(癌化肥満細胞由来P815細胞における受容体結合試験)

P815細胞は、Biochemical Pharmacology, 第30巻, 第1325~1332ページ(1981年)記載の文献により、EP<sub>2</sub>受容体を有することが知られている。本試験はこの文献に従って行った。P815細胞を腹腔内に前投与したマウスの腹水から得られたP815細胞( $10^7$ 個/ml)を用い、<sup>[3H]</sup>PGE<sub>2</sub>(2nM)をリガンドとして、受容体結合実験を行った。実験結果は、被験薬の $10^{-7}$ Mでのリガンドの結合抑制作用を抑制率で表した。この結果を表1に示す。この結果より、PGE<sub>2</sub>はEP<sub>2</sub>受容体に作用するが、本発明化合物はEP<sub>2</sub>受容体に作用しないことが示された。

#### 【0024】c. EP<sub>3</sub>受容体への作用検討

試験方法は、Acta Physiol. Scand. 第96巻, 第150~159ページ(1976年)に従って行った。日本白色系雄性ウサギを使用した。麻酔下にウサギの胃を摘出後、酵素処理により胃粘膜壁細胞を単離した。壁細胞( $3 \times 10^5$ 個)に<sup>[14C]</sup>アミノピリン(AP)、被験薬( $10^{-5}$ M)及びヒスタミン( $10^{-5}$ M)を添加し、20分間インキュベーション(37°C)を行い、細胞内に取り込まれた<sup>[14C]</sup>AP量をシンチレーションカウンターを用い測定した。実験結果は、ヒスタミン刺激による<sup>[14C]</sup>AP蓄積量に対する被験薬の抑制作用を抑制率で表した。この結果を表1に示す。

#### 【0025】

【表1】

| 各種受容体            | EP <sub>1</sub><br>反応率(%) | EP <sub>2</sub><br>抑制率(%) | EP <sub>3</sub><br>抑制率(%) |
|------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 化合物1             | 3.0                       | 11.2                      | 44.2                      |
| 化合物2             | 0                         | -6.9                      | 34.3                      |
| 化合物3             | 0                         | -0.9                      | 43.8                      |
| PGE <sub>2</sub> | 68.7                      | 68.7                      | 29.4                      |

【0026】注)表中の化合物1~3は、後記実施例で製造した化合物である。以上の結果、本発明化合物はEP<sub>3</sub>受容体に対し選択的に作用することがわかった。従って、本発明化合物は効力が強く、副作用の少ない抗潰瘍剤となりうる。

#### 【0027】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

#### 参考例

(3R)-3-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)-4-

#### フェノキシ-1-ブチン[式(X)の化合物]の製造

(1) オキザリルクロリド(48.0ml, 0.55mol)の塩化メチレン300ml溶液にアルゴン気流下、-30°Cでジメチルスルホキシド(39.0ml, 0.55mol)の塩化メチレン60ml溶液を加え5分間同条件下で攪拌した。ついで、2-フェノキシエタノール(69.1g, 0.50mol)の塩化メチレン溶液350mlを同条件下で加え15分間同条件下で攪拌した後、トリエチルアミン(245ml, 1.75mol)を同条件下で加え0°Cまで2時間かけて昇温し

た。これに水 750 ml を加え有機層を分離した後、水層を塩化メチレンで抽出し、有機層を合わせて塩酸水溶液、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して粗生成物のフェノキシアセトアルデヒド 67.5 g を得た。

【0028】(2) 上記(1) で得た化合物 67.5 g、ピリジン (40.4 ml, 0.50 mol) およびマロン酸 (52.0 g, 0.50 mol) の混合物を 100°C で 1 時間、140°C で 1 時間加熱攪拌した後室温に冷却した。反応液を塩酸で酸性にしエーテル抽出し、エーテル層を水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、エーテル洗浄し、水層を塩酸で酸性とした後エーテル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して (2E)-4-フェノキシ-2-ブテン酸を 28.2 g 得た。

【0029】 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$  ppm; 4.77 (dd,  $J=4.2$  Hz, 2.0 Hz, 2H), 6.03 (dt,  $J=15.8$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.90~7.04 (m, 3H), 6.95 (dt,  $J=15.8$  Hz, 4.2 Hz, 1H), 7.24~7.40 (m, 2H), 12.41 (s, 1H)

IR (KBr): 3435, 2894, 2685, 2593, 1701, 1660, 1598, 1588, 1500, 1445, 1425, 1387, 1316, 1286, 1250, 1208, 1180, 1095, 1073, 1027, 941, 927, 757  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0030】(3) 上記(2) で得た化合物 (28.2 g) のメタノール 150 ml 溶液に濃硫酸を触媒量加え室温で 7 時間攪拌した後、濃縮し飽和重曹水を加え酢酸エチル抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して (2E)-4-フェノキシ-2-ブテン酸 メチルエステル 27.9 g を得た。

【0031】 $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  ppm; 3.76 (s, 3H), 4.70 (dd,  $J=4.1$  Hz, 2.1 Hz, 2H), 6.21 (dt,  $J=15.8$  Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.85~7.03 (m, 3H), 7.09 (dt,  $J=15.8$  Hz, 4.1 Hz, 1H), 7.23~7.40 (m, 2H)

IR (neat): 2952, 1728, 1666, 1600, 1589, 1496, 1437, 1384, 1310, 1279, 1244, 1196, 1174, 1093, 1030, 968, 840, 756, 692  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0032】(4) 上記(3) で得た化合物 (61.8 g, 0.322 mol) のエーテル 350 ml 溶液にジイソブチルアルミニウムハイドライド (1.5 M, トルエン溶液, 473 ml, 0.708 mol) をアルゴン気流下 -40°C で滴下した後、15 分間攪拌した。氷冷

下、塩酸で酸性とし不溶物を濾去し、濾液を塩酸、水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して得られた粗生成物を減圧蒸留して (2E)-4-フェノキシ-2-ブテン-1-オール 44.0 g を得た。

【0033】bp 107~109°C/0.69~0.85 mmHg

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  ppm; 1.49 (s, 1H), 4.15~4.24 (m, 2H), 4.48~4.61 (m, 2H), 5.88~6.12 (m, 2H), 6.86~7.01 (m, 3H), 7.22~7.35 (m, 2H)

IR (neat): 3351, 2866, 1599, 1587, 1495, 1461, 1384, 1303, 1243, 1174, 1089, 1030, 1009, 990, 755, 692  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0034】(5) 粉末のモレキュラシープス 4A (25.7 g) およびチタニウムテトライソプロポキシド (16.0 ml, 53.6 mmol) の塩化メチレン 390 ml の混合物にアルゴン気流下、-20°C で L-(+)-酒石酸ジイソプロピルエステル (13.8 ml, 64.3 mmol) を滴下し、同条件下で 30 分間攪拌した。次いで、この混合物に上記(4) で得た化合物 (44.0 g, 268 mmol) の塩化メチレン 214 ml 溶液を加え、-20°C で 1 時間攪拌した。この混合物を -30°C に冷却し、*t*-ブチルヒドロパーオキシド (2.8 M, 塩化メチレン溶液, 172 ml, 482 mmol) を 55 分間かけて滴下し、滴下終了後 -20°C で 18 時間攪拌しジメチルスルフィド (43.1 ml, 587 mmol) を加えて、さらに同温度で 3 時間攪拌した。次いで酒石酸水溶液 (10%) 29.2 ml を加え室温で 1 時間、フッ化ナトリウム 188 g を加えて 1 時間、セライト 107 g およびエーテル 300 ml を加えて 1 時間それぞれ攪拌した。濾過、濃縮して得られた油状物 112 g をさらにエーテル 342 ml に溶解し水酸化ナトリウム水溶液 (1N, 167 ml) を加え室温で 1.5 時間攪拌した後、有機層を分離し、水層をエーテル抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 7:3) で精製して (2S, 3S)-2,3-エポキシ-4-フェノキシ-1-ブタノール 40.6 g を得た。

【0035】 $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  ppm; 1.54~1.84 (m, 1H), 3.20~3.27 (m, 1H), 3.38~3.46 (m, 1H), 3.65~3.81 (m, 1H), 3.73~4.10 (m, 1H), 4.04 (dd,  $J=11.2$  Hz, 5.3 Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J=11.2$  Hz, 3.1 Hz, 1H), 6.86~7.03 (m, 3H), 7.23~7.36 (m, 2H)



IR (neat) : 3401, 2926, 2872, 1733, 1600, 1588, 1495, 1245, 1084, 1038, 757, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

【0036】(6) 上記(5)で得た化合物(40.6 g, 0.225 mol) およびメシルクロリド(19.2 ml, 0.248 mol) の塩化メチレン280 ml 溶液にトリエチルアミン(37.6 ml, 0.270 mol) を氷冷下で滴下した。滴下後、室温で30分間攪拌し水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して(2S, 3S)-2, 3-エポキシ-1-メシロキシ-4-フェノキシブタン56.7 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 3.09 (s, 3H), 3.33~3.44 (m, 2H), 4.00~4.61 (m, 4H), 6.86~7.04 (m, 3H), 7.23~7.39 (m, 2H)。

【0037】(7) 上記(6)で得た化合物(56.1 g, 0.217 mol) および塩化リチウム(18.4 g, 0.434 mol) のN, N-ジメチルホルムアミド217 ml 溶液をアルゴン気流下、55°Cで2.5時間加熱攪拌した。冷却後、水100 ml および飽和食塩水300 ml を加え酢酸エチル:ヘキサン(1:1)で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して(2R, 3S)-1-クロロ-2, 3-エポキシ-4-フェノキシブタン38.7 g を得た。

【0038】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 3.27~3.37 (m, 2H), 3.63 (d,  $J=5.1\text{ Hz}$ , 2H), 4.05 (dd,  $J=11.3\text{ Hz}$ , 4.8 Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J=11.3\text{ Hz}$ , 2.9 Hz, 1H), 6.86~7.02 (m, 3H), 7.23~7.34 (m, 2H)

IR (neat) : 2924, 1588, 1489, 1451, 1426, 1389, 1334, 1308, 1295, 1244, 1233, 1180, 1156, 1140, 1084, 1032, 1013, 922, 868, 815, 761, 738  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0039】(8) 上記(7)で得た化合物(32.4 g, 0.163 mol) のテトラヒドロフラン160 ml 溶液にn-ブチルリチウム(2.5M, ヘキサン溶液, 196 ml, 0.489 mol) をアルゴン気流下、-70°Cで滴下した。滴下後、同条件下で30分間攪拌し飽和塩化アンモニウム水溶液200 ml を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=17:3)で精製して(3R)-3-ヒドロキシ-4-フェノキシ-1-ブチン23.1 g を得た。

【0040】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)

$\delta$  ppm; 2.53 (d,  $J=2.3\text{ Hz}$ , 1H), 2.56 (d,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 1H), 4.03~4.21 (m, 2H), 4.70~4.83 (m, 1H), 6.88~7.04 (m, 3H), 7.23~7.36 (m, 2H)

IR (neat) : 3412, 3282, 2940, 2865, 2126, 1602, 1589, 1499, 1456, 1327, 1309, 1295, 1254, 1173, 1082, 1049, 969, 895, 752, 693, 674  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0041】(9) 上記(8)で得た化合物(23.1 g, 0.142 mol) およびイミダゾール(19.3 g, 0.284 mol) のN, N-ジメチルホルムアミド140 ml 溶液に氷冷下、t-ブチルジメチルクロロシラン(25.6 g, 0.170 mol) を加えた。室温で一晩攪拌した後、飽和重曹水650 ml にあけ室温で15分間攪拌し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1で抽出し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:エーテル=49:1)で精製し、さらに減圧蒸留して標記化合物35.9 g を得た。

【0042】bp 108~110°C/0.97 mmHg

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.13 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 2.45 (d,  $J=2.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.99~4.13 (m, 2H), 4.68~4.79 (m, 1H), 6.86~7.00 (m, 3H), 7.21~7.34 (m, 2H)

IR (neat) : 3308, 2955, 2930, 2885, 2858, 2120, 1601, 1589, 1497, 1473, 1389, 1362, 1302, 1250, 1173, 1120, 1051, 965, 838, 781, 754, 691  $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 【0043】実施例1

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> シクロヘキシルアミド (化合物1)

(1) 参考例で得た化合物(1.55 g, 5.60 mmol) をトルエン17.2 ml に溶解し、アルゴン気流下、0°Cでn-ブチルリチウム(2.5M, ヘキサン溶液, 2.1 ml, 5.16 mmol) を加え、同温度で20分間攪拌した。この溶液に0°Cでジエチルアルミニウムクロリド(0.94M, ヘキサン溶液, 6.4 ml, 6.02 mmol) を加え、室温まで昇温後20分間攪拌した。この溶液に室温で(4R)-2-(N, N-ジエチルアミノ)メチル-4-(t-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタ-2-エン-1-オン(0.25M, トルエン溶液, 17.2 ml, 4.30 mmol)

1)を加え、20分間攪拌した。反応液をヘキサン(42ml)ー飽和塩化アンモニウム水溶液(42ml)ー塩酸水溶液(3N, 12ml)の混合液に攪拌しながら注いだ後、有機層を分離し、水層をヘキサン抽出し、有機層を合わせて飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=50:1)で精製して(3R, 4R)ー2ーメチレンー3ー[(3'R)ー3'ー(tーブチルジメチルシロキシ)ー4'ーフェノキシブター1'ーイニル]ー4ー(tーブチルジメチルシロキシ)シクロペンタンー1ーオン1.07gを得た。

【0044】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.15 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 2.33 (dd,  $J=18.0$  Hz, 7.7 Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J=18.0$  Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.50~3.60 (m, 1H), 3.97~4.09 (m, 2H), 4.23~4.35 (m, 1H), 4.73~4.83 (m, 1H), 5.56 (dd,  $J=2.7$  Hz, 0.6 Hz, 1H), 6.15 (d,  $J=3.1$  Hz, 1H), 6.85~7.00 (m, 3H), 7.21~7.34 (m, 2H)

IR (neat): 2955, 2930, 2886, 2858, 2241, 1737, 1643, 1601, 1589, 1497, 1472, 1389, 1362, 1288, 1251, 1114, 1050, 1007, 975, 838, 780, 754  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0045】(2)上記(1)で得た化合物(750mg)及び6ーヨードー2ーヘキセン酸シクロヘキシルアミド(1.44g)のベンゼン溶液(12ml)に、水素化トリブチルスズ(1.20ml)及びアゾビスイソブチロニトリル(12mg)をアルゴン気流下、室温で加え、ついで80°Cで1.5時間攪拌した。反応液を冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(2E)ー16ーフェノキシー17, 18, 19, 20ーテトラノールー2, 3, 13, 14ーテトラデヒドローPGE<sub>1</sub>シクロヘキシルアミド 11, 15ービス(tーブチルジメチルシリルエーテル)(544mg)を得た。

【0046】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.02~2.04 (m, 16H), 2.04~2.28 (m, 3H), 2.17 (dd,  $J=18.3$  Hz, 7.3 Hz, 1H), 2.57~2.76 (m, 2H), 3.71~3.95 (m, 1H), 3.95~4.09 (m, 2H), 4.25~4.35 (m, 1

H), 4.75 (ddd,  $J=6.7$  Hz, 5.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.26 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 5.67~5.75 (m, 1H), 6.71~6.99 (m, 4H), 7.23~7.33 (m, 2H)

IR (neat): 3282, 2931, 2857, 2240, 1747, 1669, 1627, 1602, 1544, 1497, 1464, 1452, 1350, 1288, 1251, 1114, 1050, 977, 838, 780, 756, 691, 668  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0047】(3)上記(2)で得た化合物(438mg)のアセトニトリル(21ml)溶液にフッ化水素酸水溶液(46%) (4.7ml)を氷冷下で加え、同温度で2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水(140ml)にあげ酢酸エチルエステルにて抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥の後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、nーヘキサンー酢酸エチルエステル(2:1~3:1)で精製して標記化合物(217mg)を得た。

【0048】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 1.01~2.55 (m, 21H), 2.22 (dd,  $J=18.5$  Hz, 9.1 Hz, 1H), 2.64 (ddd,  $J=11.4$  Hz, 8.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 2.74 (ddd,  $J=18.5$  Hz, 7.4 Hz, 1.1 Hz, 1H), 3.71~3.92 (m, 1H), 4.10 (dd,  $J=9.7$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J=9.7$  Hz, 4.9 Hz, 1H), 4.25~4.37 (m, 1H), 4.77~4.84 (m, 1H), 5.41 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 5.74 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H), 6.80 (dt,  $J=15.4$  Hz, 7.0 Hz, 1H), 6.91~7.02 (m, 3H), 7.25~7.35 (m, 2H)

IR (neat): 3306, 2932, 2857, 2241, 1742, 1667, 1623, 1601, 1543, 1497, 1453, 1350, 1290, 1246, 1153, 1081, 1046, 983, 892, 756, 692, 667  $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 【0049】実施例2

(2E)ー16ーフェノキシー17, 18, 19, 20ーテトラノールー2, 3, 13, 14ーテトラデヒドローPGE<sub>1</sub> ジイソプロピルアミド (化合物2)

(1)実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)において6ーヨードー2ーヘキセン酸シクロヘキシルアミドの代わりに6ーヨードー2ーヘキセン酸ジイソプロピルアミドを用いて実施例1(2)と同様にして(2E)ー16ーフェノキシー17, 18, 19, 20ーテトラノールー2, 3, 13, 14ーテトラデヒドローPGE<sub>1</sub> ジイソプロピルアミド 11, 15ービ

ス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0050】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.11-1.84 (m, 18H), 2.09-2.29 (m, 3H), 2.16 (dd,  $J=18.2\text{Hz}$ , 7.2Hz, 1H), 2.59-2.76 (m, 1H), 2.67 (ddd,  $J=18.2\text{Hz}$ , 6.7Hz, 1.3Hz, 1H), 3.62-4.15 (m, 4H), 4.22-4.37 (m, 1H), 4.68-4.81 (m, 1H), 6.17 (dt,  $J=15.1\text{Hz}$ , 1.3Hz, 1H), 6.77 (dt,  $J=15.1\text{Hz}$ , 6.9Hz, 1H), 6.83-7.00 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 2H)  
IR (neat): 2956, 2931, 2858, 2240, 1748, 1658, 1616, 1602, 1497, 1472, 1463, 1441, 1372, 1337, 1302, 1250, 1116, 1048, 1007, 976, 838, 780, 755, 692, 670, 610  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0051】(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (3) と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 1.01-1.98 (m, 18H), 2.08-2.38 (m, 3H), 2.22 (dd,  $J=18.6\text{Hz}$ , 9.0Hz, 1H), 2.66 (ddd,  $J=11.6\text{Hz}$ , 8.2Hz, 1.6Hz, 1H), 2.73 (ddd,  $J=18.6\text{Hz}$ , 7.6Hz, 1.2Hz, 1H), 3.58-4.20 (m, 4H), 4.22-4.40 (m, 1H), 4.74-4.87 (m, 1H), 6.17 (d,  $J=15.1\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (dt,  $J=15.1\text{Hz}$ , 7.0Hz, 1H), 6.89-7.03 (m, 3H), 7.23-7.38 (m, 2H)  
IR (neat): 3368, 2971, 2933, 2241, 1745, 1653, 1600, 1496, 1455, 1372, 1343, 1302, 1247, 1154, 1081, 1046, 979, 884, 756, 693, 666, 610  $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 【0052】実施例 3

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> イソプロピルアミド (化合物 3)

(1) 実施例 1 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (2) において 6-ヨード-2-ヘキセン酸 シクロヘキシルアミドの代わりに 6-ヨード-2-ヘキセン酸イソプロピルアミドを用い実施例 1 (2) と同様にして (2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-

PGE<sub>1</sub> イソプロピルアミド 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0053】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.17 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H), 1.18 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H), 1.33-1.86 (m, 6H), 2.06-2.29 (m, 3H), 2.17 (dd,  $J=18.2\text{Hz}$ , 7.4Hz, 1H), 2.58-2.75 (m, 1H), 2.67 (ddd,  $J=18.2\text{Hz}$ , 7.1Hz, 1.4Hz, 1H), 3.95-4.36 (m, 4H), 4.69-4.80 (m, 1H), 5.22 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 5.70 (dt,  $J=15.4\text{Hz}$ , 1.5Hz, 1H), 6.79 (dt,  $J=15.4\text{Hz}$ , 7.0Hz, 1H), 6.84-7.00 (m, 3H), 7.22-7.34 (m, 2H)

IR (neat): 3273, 3067, 2956, 2930, 2858, 2240, 1748, 1669, 1628, 1601, 1548, 1497, 1463, 1363, 1288, 1250, 1115, 1050, 1006, 977, 838, 780, 754, 691, 670  $\text{cm}^{-1}$ 。

【0054】(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (3) と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 1.16 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 6H), 1.31-1.92 (m, 6H), 2.08-2.36 (m, 3H), 2.22 (dd,  $J=18.5\text{Hz}$ , 9.0Hz, 1H), 2.65 (ddd,  $J=11.2\text{Hz}$ , 8.3Hz, 1.9Hz, 1H), 2.74 (ddd,  $J=18.5\text{Hz}$ , 7.2Hz, 1.1Hz, 1H), 3.96-4.39 (m, 4H), 4.74-4.84 (m, 1H), 5.46 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.72 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (dt,  $J=15.2\text{Hz}$ , 7.0Hz, 1H), 6.89-7.03 (m, 3H), 7.23-7.36 (m, 2H)

IR (neat): 3306, 2974, 2932, 2861, 2242, 1742, 1667, 1623, 1601, 1548, 1497, 1457, 1367, 1335, 1291, 1246, 1172, 1081, 1046, 983, 884, 756, 693, 667  $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 【0055】実施例 4

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> ピペリジンアミド

(1) 実施例 1 (1) で得た化合物を用い、実施例 1

(2)において6-ヨード-2-ヘキセン酸 シクロヘキシルアミドの代わりに6-ヨード-2-ヘキセン酸ピペリジンアミドを用い実施例1(2)と同様にして(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> ピペリジンアミド 11, 15-ビス(4-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

【0056】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.37-1.84 (m, 12H), 2.11-2.27 (m, 3H), 2.17 (dd, J=18.3Hz, 7.4Hz, 1H), 2.59-2.75 (m, 2H), 3.44-3.59 (m, 4H), 3.95-4.08 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=6.8Hz, 5.1Hz, 1.7Hz, 1H), 6.23 (dt, J=15.1Hz, 1.4Hz, 1H), 6.75-6.99 (m, 4H), 7.23-7.33 (m, 2H)  
IR (neat): 2932, 2857, 2240, 1747, 1658, 1619, 1602, 1497, 1440, 1362, 1251, 1117, 1049, 1007, 975, 838, 780, 755, 692, 670 cm<sup>-1</sup>.

【0057】(2)上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm; 1.35-1.98 (m, 12H), 2.03-2.53 (m, 5H), 2.22 (dd, J=18.5Hz, 9.0Hz, 1H), 2.65 (ddd, J=11.2Hz, 8.2Hz, 1.9Hz, 1H), 2.74 (dd, J=18.5Hz, 7.2Hz, 1.3Hz, 1H), 3.46-3.59 (m, 4H), 4.09 (dd, J=9.6Hz, 6.4Hz, 1H), 4.14 (dd, J=9.6Hz, 5.1Hz, 1H), 4.25-4.37 (m, 1H), 4.76-4.83 (m, 1H), 6.23 (dt, J=15.0Hz, 1.3Hz, 1H), 6.84 (dt, J=15.0Hz, 7.4Hz, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 7.24-7.34 (m, 2H)  
IR (neat): 3368, 3011, 2937, 2859, 2241, 1743, 1655, 1600, 1496, 1446, 1248, 1154, 1081, 1045, 854, 756, 693, 666 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0058】実施例5

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> モルホリンアミド

(1)実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1

(2)において6-ヨード-2-ヘキセン酸 シクロヘキシルアミドの代わりに6-ヨード-2-ヘキセン酸モルホリンアミドを用い実施例1(2)と同様にして(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> モルホリンアミド 11, 15-ビス(4-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

【0059】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.19-1.85 (m, 6H), 2.10-2.29 (m, 3H), 2.17 (dd, J=18.1Hz, 7.4Hz, 1H), 2.60-2.73 (m, 2H), 3.55-3.72 (m, 8H), 3.95-4.08 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=6.9Hz, 5.2Hz, 1.7Hz, 1H), 6.19 (dt, J=15.1Hz, 1.4Hz, 1H), 6.81-6.99 (m, 4H), 7.23-7.33 (m, 2H)  
IR (neat): 2954, 2930, 2897, 2857, 2240, 1747, 1661, 1623, 1601, 1589, 1497, 1463, 1434, 1387, 1362, 1301, 1250, 1117, 1048, 1007, 976, 839, 780, 755, 692, 670, 576, 509 cm<sup>-1</sup>.

【0060】(2)上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm; 1.40-1.91 (m, 6H), 1.62-2.18 (br, 2H), 2.17-2.32 (m, 3H), 2.22 (dd, J=18.5Hz, 9.0Hz, 1H), 2.64 (ddd, J=11.3Hz, 8.2Hz, 1.9Hz, 1H), 2.75 (ddd, J=18.5Hz, 7.4Hz, 1.3Hz, 1H), 3.52-3.70 (m, 8H), 4.09 (dd, J=15.0Hz, 6.6Hz, 1H), 4.14 (dd, J=15.0Hz, 4.5Hz, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.80 (ddd, J=6.6Hz, 4.5Hz, 1.9Hz, 1H), 6.19 (dt, J=15.1Hz, 1.4Hz, 1H), 6.86-7.01 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 2H)

IR (neat): 3392, 3011, 2929, 2860, 2240, 1742, 1656, 1600, 1496, 1440, 1363, 1302, 1245, 1154, 1115, 1081, 1045, 980, 856, 756, 693, 666, 580, 510 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0061】実施例6

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20

ーテトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-  
PGE<sub>1</sub> t-ブチルアミド

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)において6-ヨード-2-ヘキセン酸 シクロヘキシルアミドの代わりに6-ヨード-2-ヘキセン酸 t-ブチルアミドを用い実施例1(2)と同様にして(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> t-ブチルアミド 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

【0062】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.23-1.83 (m, 6H), 1.37 (s, 9H), 2.05-2.27 (m, 3H), 2.17 (dd, J=17.9Hz, 7.6Hz, 1H), 2.60-2.73 (m, 2H), 3.95-4.09 (m, 2H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=6.8Hz, 5.1Hz, 1.6Hz, 1H), 5.24 (br s, 1H), 5.67 (d, J=15.2Hz, 1H), 6.75 (dt, J=15.2Hz, 6.9Hz, 1H), 6.88-6.97 (m, 3H), 7.24-7.33 (m, 2H)  
IR (neat): 3306, 3068, 2957, 2930, 2858, 2241, 1748, 1670, 1632, 1601, 1547, 1497, 1455, 1391, 1362, 1288, 1250, 1115, 1050, 1006, 978, 838, 780, 754, 691, 669 cm<sup>-1</sup>。

【0063】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm; 1.37 (s, 9H), 1.39-1.91 (m, 6H), 1.93-2.80 (br, 2H), 2.12-2.30 (m, 3H), 2.22 (dd, J=18.6Hz, 9.1Hz, 1H), 2.64 (ddd, J=11.3Hz, 8.3Hz, 1.8Hz, 1H), 2.74 (ddd, J=18.6Hz, 7.3Hz, 1.2Hz, 1H), 4.10 (dd, J=9.6Hz, 6.5Hz, 1H), 4.14 (dd, J=9.6Hz, 4.8Hz, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.80 (ddd, J=6.5Hz, 4.8Hz, 1.8Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.69 (d, J=15.2Hz, 1H), 6.76 (dt, J=15.2Hz, 7.2Hz, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 2H)  
IR (neat): 3338, 2968, 2932, 2862, 2242, 1742, 1669, 1631, 1601, 1545, 1497, 1456, 1393, 1

365, 1291, 1247, 1155, 1081, 1045, 983, 884, 756, 693, 596, 510 cm<sup>-1</sup>。

【0064】実施例7

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-  
ーテトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-  
PGE<sub>1</sub> 1-アダマンチルアミド

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)において6-ヨード-2-ヘキセン酸 シクロヘキシルアミドの代わりに6-ヨード-2-ヘキセン酸 1-アダマンチルアミドを用い実施例1(2)と同様にして(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> 1-アダマンチルアミド 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

【0065】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.20-1.89 (m, 12H), 1.89-2.28 (m, 12H), 2.17 (dd, J=18.2Hz, 7.4Hz, 1H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.95-4.08 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=6.8Hz, 5.1Hz, 1.6Hz, 1H), 5.11 (br s, 1H), 5.67 (d, J=15.3Hz, 1H), 6.73 (dt, J=15.3Hz, 7.0Hz, 1H), 6.80-6.99 (m, 3H), 7.23-7.33 (m, 2H)  
IR (neat): 3306, 2929, 2909, 2856, 2240, 1747, 1672, 1634, 1601, 1543, 1497, 1463, 1361, 1290, 1251, 1115, 1050, 1006, 976, 838, 780, 756, 691, 668 cm<sup>-1</sup>。

【0066】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm; 1.32-2.35 (m, 26H), 2.22 (dd, J=18.5Hz, 9.0Hz, 1H), 2.64 (ddd, J=11.2Hz, 8.2Hz, 1.6Hz, 1H), 2.74 (ddd, J=19.0Hz, 7.5Hz, 1.0Hz, 1H), 4.05-4.19 (m, 2H), 4.25-4.37 (m, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 5.22 (br s, 1H), 5.70 (d, J=15.3Hz, 1H), 6.68-6.83 (m, 1H), 6.92-7.03 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H)  
IR (neat): 3327, 2908, 2852, 2240, 1742, 1668, 1627, 1600, 1

543, 1496, 1455, 1361, 1311, 1246, 1154, 1081, 1045, 982, 884, 755, 692, 615  $\text{cm}^{-1}$ .

【0067】実施例8

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> アミド

(1) 実施例1 (1) で得た化合物を用い、実施例1 (2) において6-ヨード-2-ヘキセン酸 シクロヘキシルアミドの代わりに6-ヨード-2-ヘキセン酸アミドを用い実施例1 (2) と同様にして (2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> アミド 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0068】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.28-1.97 (m, 6H), 2.09-2.29 (m, 3H), 2.17 (dd, J=18.3, 7.4 Hz, 1H), 2.58-2.77 (m, 1H), 2.67 (ddd, J=18.3, 6.7, 1.0 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=9.1, 6.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=9.1, 5.2 Hz, 1H), 4.23-4.37 (m, 1H), 4.75 (dd, J=6.8, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 5.51 (br s, 2H), 5.83 (dt, J=15.4, 1.5 Hz, 1H), 6.75-7.03 (m, 3H), 6.85 (dt, J=15.4, 7.0 Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 2H)

IR (neat): 3348, 3191, 2953, 2930, 2886, 2858, 2240, 1747, 1681, 1644, 1601, 1497, 1472, 1464, 1390, 1362, 1290, 1251, 1114, 1050, 1007, 976, 838, 780, 755, 691, 669  $\text{cm}^{-1}$ .

【0069】(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例1 (3) と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm; 1.26-1.71 (m, 6H), 2.00-2.24 (m, 3H), 2.06 (dd, J=18.2, 7.9 Hz, 1H), 2.52-2.65 (m, 2H), 3.96 (dd, J=9.8, 6.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=9.8, 5.0 Hz, 1H), 4.09-4.21 (m, 1H), 4.54-4.63 (m, 1H), 5.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.69 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.84 (d, J=15.5 Hz, 1H), 6.58 (dt, J=15.5, 6.9 Hz, 1H), 6.87

(br s, 1H), 6.90-6.97 (m, 3H), 7.24-7.35 (m, 3H)

IR (KBr): 3493, 3458, 3359, 3208, 2938, 2915, 2859, 2234, 1721, 1673, 1640, 1609, 1587, 1492, 1455, 1439, 1402, 1326, 1294, 1276, 1249, 1173, 1150, 1103, 1066, 1046, 901, 877, 765, 697, 665  $\text{cm}^{-1}$ .

【0070】実施例9

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> メチルアミドの製造

(1) 実施例1 (1) で得た化合物を用い、実施例1 (2) において6-ヨード-2-ヘキセン酸 シクロヘキシルアミドの代わりに6-ヨード-2-ヘキセン酸メチルアミドを用い実施例1 (2) と同様にして (2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> メチルアミド 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0071】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.28-1.88 (m, 6H), 2.06-2.30 (m, 3H), 2.17 (dd, J=18.2, 7.6 Hz, 1H), 2.58-2.76 (m, 1H), 2.67 (ddd, J=18.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 2.84 (d, J=4.6 Hz, 3H), 4.00 (dd, J=9.7, 6.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=9.7, 5.2 Hz, 1H), 4.22-4.37 (m, 1H), 4.75 (ddd, J=6.8, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 5.75 (d, J=15.3 Hz, 1H), 6.80 (dt, J=15.3, 7.0 Hz, 1H), 6.82-7.03 (m, 3H), 7.20-7.38 (m, 2H) IR (neat): 3294, 2953, 2930, 2858, 2240, 1747, 1673, 1630, 1601, 1588, 1557, 1497, 1472, 1411, 1361, 1289, 1251, 1114, 1050, 1007, 977, 838, 780, 755, 692, 670  $\text{cm}^{-1}$ .

【0072】(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例1 (3) と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm; 1.36-1.86 (m, 6H), 2.11-2.29 (m, 3H), 2.23 (dd, J=18.6, 9.1 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J=11.2, 8.4, 1.7 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J=1

8. 6, 7. 4, 0. 9 Hz, 1H), 2. 84 (d,  $J=3. 3$  Hz, 3H), 3. 06-3. 40 (br, 2H), 4. 09 (dd,  $J=9. 6, 6. 5$  Hz, 1H), 4. 13 (dd,  $J=9. 6, 4. 7$  Hz, 1H), 4. 26-4. 37 (m, 1H), 4. 80 (dd,  $J=6. 5, 4. 7, 1. 7$  Hz, 1H), 5. 79 (d,  $J=15. 3$  Hz, 1H), 5. 90-6. 04 (br, 1H), 6. 80 (dt,  $J=15. 3, 7. 1$  Hz, 1H), 6. 91-7. 01 (m, 3H), 7. 25-7. 33 (m, 2H)

IR (neat): 3328, 3012, 2934, 2861, 2241, 1742, 1671, 1623, 1601, 1557, 1497, 1456, 1413, 1292, 1246, 1162, 1081, 1046, 980, 884, 756, 693, 667  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0073】実施例10

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> n-ブチルアミドの製造

(1) 実施例1 (1) で得た化合物を用い、実施例1 (2) において6-ヨード-2-ヘキセン酸 シクロヘキシルアミドの代わりに6-ヨード-2-ヘキセン酸 n-ブチルアミドを用い実施例1 (2) と同様にして (2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> n-ブチルアミド 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0074】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0. 10 (s, 3H), 0. 12 (s, 3H), 0. 13 (s, 3H), 0. 15 (s, 3H), 0. 83-1. 05 (m, 3H), 0. 89 (s, 9H), 0. 91 (s, 9H), 1. 20-1. 96 (m, 10H), 2. 07-2. 29 (m, 3H), 2. 17 (dd,  $J=18. 3, 7. 5$  Hz, 1H), 2. 58-2. 75 (m, 1H), 2. 67 (ddd,  $J=18. 3, 6. 9, 1. 5$  Hz, 1H), 3. 22-3. 37 (m, 2H), 4. 00 (dd,  $J=9. 7, 6. 8$  Hz, 1H), 4. 04 (dd,  $J=9. 7, 5. 2$  Hz, 1H), 4. 23-4. 37 (m, 1H), 4. 75 (ddd,  $J=6. 8, 5. 2, 1. 7$  Hz, 1H), 5. 43 (br t, 1H), 5. 74 (d,  $J=15. 2$  Hz, 1H), 6. 82-7. 03 (m, 3H), 6. 80 (dt,  $J=15. 2, 6. 9$  Hz, 1H), 7. 21-7. 40 (m, 2H)

IR (neat): 3291, 2956, 2931, 2858, 2241, 1748, 1671, 1631, 1601, 1589, 1551, 1497, 1464, 1362, 1289, 1251, 1115, 1050, 1007, 977, 838, 780, 754, 691, 670  $\text{cm}^{-1}$ .

【0075】(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例1 (3) と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm; 0. 92 (t,  $J=7. 3$  Hz, 3H), 1. 27-1. 89 (m, 10H), 2. 12-2. 30 (m, 3H), 2. 23 (dd,  $J=18. 6, 9. 0$  Hz, 1H), 2. 65 (ddd,  $J=11. 3, 8. 3, 1. 8$  Hz, 1H), 2. 67-2. 99 (br, 2H), 2. 74 (ddd,  $J=18. 6, 7. 3, 1. 2$  Hz, 1H), 3. 24-3. 34 (m, 2H), 4. 09 (dd,  $J=9. 6, 6. 5$  Hz, 1H), 4. 15 (dd,  $J=9. 6, 4. 8$  Hz, 1H), 4. 26-4. 37 (m, 1H), 4. 80 (ddd,  $J=6. 5, 4. 8, 1. 8$  Hz, 1H), 5. 70 (br t, 1H), 5. 77 (d,  $J=15. 3$  Hz, 1H), 6. 81 (dt,  $J=15. 3, 7. 3$  Hz, 1H), 6. 91-7. 02 (m, 3H), 7. 26-7. 34 (m, 2H)

IR (neat): 3328, 2933, 2863, 2240, 1741, 1669, 1628, 1601, 1549, 1497, 1457, 1374, 1246, 1155, 1081, 1047, 983, 756, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0076】実施例11

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> シクロヘキシルメチルアミドの製造

(1) 実施例1 (1) で得た化合物を用い、実施例1 (2) において6-ヨード-2-ヘキセン酸 シクロヘキシルアミドの代わりに6-ヨード-2-ヘキセン酸 シクロヘキシルメチルアミドを用い実施例1 (2) と同様にして (2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> シクロヘキシルメチルアミド 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

【0077】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm; 0. 10 (s, 3H), 0. 12 (s, 3H), 0. 14 (s, 3H), 0. 15 (s, 3H), 0. 89 (s, 9H), 0. 91 (s, 9H), 0. 75-1. 88 (m, 17H), 1. 92-2. 34 (m, 4H), 2. 58-2. 75 (m, 2H), 3. 09-3. 22 (m, 2H), 4. 00 (dd,  $J=9. 6, 7. 0$  Hz, 1H), 4. 05 (dd,  $J=9. 6, 5. 1$  Hz, 1H), 4. 23-4. 37 (m, 1H), 4. 75 (ddd,  $J=6. 7, 5. 2, 1. 5$  Hz, 1H), 5. 51 (br t, 1H), 5. 70-5. 82 (m, 1H), 6. 71-7. 02 (m, 4H), 7. 21-7. 36 (m, 2H)

IR (neat) : 3285, 3078, 2927, 2855, 2240, 1748, 1670, 1630, 1554, 1497, 1464, 1450, 1346, 1250, 1115, 978, 838, 780, 754, 691  $\text{cm}^{-1}$ .

【0078】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm; 0.84-1.87 (m, 17H), 2.11-2.30 (m, 3H), 2.23 (dd,  $J=18.6, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 2.64 (ddd,  $J=11.5, 8.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 2.70-3.02 (br, 2H), 2.73 (ddd,  $J=18.6, 7.4, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 3.14 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 4.09 (dd,  $J=9.7, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (dd,  $J=9.7, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 4.26-4.37 (m, 1H), 4.80 (ddd,  $J=6.5, 4.7, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 5.74 (br t, 1H), 5.78 (d,  $J=15.3\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (dt,  $J=15.3, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.90-7.02 (m, 3H), 7.25-7.34 (m, 2H)

IR (KBr) : 3293, 2926, 2855, 2240, 1747, 1668, 1628, 1601, 1589, 1555, 1497, 1450, 1340, 1284, 1242, 1173, 1152, 1088, 1048, 978, 892, 749, 690, 666  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0079】実施例12

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> シクロプロピルアミドの製造

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)において6-ヨード-2-ヘキセン酸 シクロヘキシルアミドの代わりに6-ヨード-2-ヘキセン酸シクロプロピルアミドを用い実施例1(2)と同様にし  
(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> シクロプロピルアミド 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.45-1.00 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.29-1.90 (m, 6H), 2.02-2.33 (m, 3H), 2.17 (dd,  $J=18.2, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 2.60-2.85 (m, 2H), 2.68 (ddd,  $J=18.2, 6.5, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 3.94-4.09 (m, 2H), 4.23-4.37 (m, 1H), 4.70-

4.80 (m, 1H), 5.59 (br s, 1H), 5.70 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 6.72-7.02 (m, 4H), 7.23-7.35 (m, 2H)

IR (neat) : 3271, 2953, 2930, 2886, 2858, 2240, 1747, 1672, 1632, 1601, 1589, 1538, 1497, 1472, 1463, 1362, 1289, 1251, 1115, 1050, 1007, 977, 838, 780, 755, 691, 669  $\text{cm}^{-1}$ .

【0080】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm; 0.48-0.90 (m, 4H), 1.37-1.86 (m, 6H), 2.08-2.35 (m, 3H), 2.23 (dd,  $J=18.4, 9.1\text{Hz}$ , 1H), 2.55-2.81 (m, 1H), 2.64 (ddd,  $J=11.3, 8.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 2.73 (ddd,  $J=18.4, 7.2, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 3.20 (br s, 2H), 4.09 (dd,  $J=10.1, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.12 (dd,  $J=10.1, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 4.26-4.37 (m, 1H), 4.79 (ddd,  $J=6.5, 4.6, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 5.73 (d,  $J=15.3\text{Hz}$ , 1H), 5.99 (br s, 1H), 6.80 (dt,  $J=15.3, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 6.86-7.01 (m, 3H), 7.23-7.36 (m, 2H)

IR (neat) : 3306, 3012, 2932, 2861, 2242, 1742, 1669, 1626, 1601, 1539, 1497, 1456, 1340, 1291, 1246, 1172, 1081, 1046, 982, 912, 755, 692, 667, 510  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 【0081】実施例13

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> シクロペンチルアミドの製造

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)において6-ヨード-2-ヘキセン酸 シクロヘキシルアミドの代わりに6-ヨード-2-ヘキセン酸シクロペンチルアミドを用い実施例1(2)と同様にし  
(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> シクロペンチルアミド 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

【0082】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm; 0.13 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 1.2



6-2.38 (m, 17H), 2.20 (dd, J=18.4, 7.4 Hz, 1H), 2.59-2.76 (m, 1H), 2.70 (ddd, J=18.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 3.98-4.12 (m, 2H), 4.18-4.40 (m, 2H), 4.78 (ddd, J=6.8, 5.1, 1.6 Hz, 1H), 5.46 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.75 (d, J=15.4 Hz, 1H), 6.83 (dt, J=15.4, 6.5 Hz, 1H), 6.88-7.05 (m, 3H), 7.23-7.35 (m, 2H)  
 IR (neat): 3280, 2955, 2931, 2858, 2240, 1748, 1669, 1628, 1602, 1547, 1497, 1472, 1464, 1362, 1288, 1251, 1115, 1050, 1006, 977, 838, 780, 755, 691, 669 cm<sup>-1</sup>.

【0083】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm;  
 1.32-2.08 (m, 14H), 2.11-2.34 (m, 3H), 2.23 (dd, J=18.5, 9.0 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J=11.2, 8.3, 1.8 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J=18.5, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 2.97 (br s, 2H), 4.09 (dd, J=9.7, 6.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=9.7, 4.8 Hz, 1H), 4.16-4.37 (m, 2H), 4.80 (ddd, J=6.5, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 5.70-5.82 (br, 1H), 5.76 (d, J=15.3 Hz, 1H), 6.81 (dt, J=15.3, 7.1 Hz, 1H), 6.89-7.02 (m, 3H), 7.24-7.34 (m, 2H)

IR (neat): 3306, 2938, 2866, 2242, 1742, 1667, 1623, 1601, 1546, 1497, 1455, 1336, 1291, 1246, 1172, 1081, 1046, 983, 885, 756, 692, 666, 510 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0084】実施例14

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> メトキシカルボニルメチルアミドの製造

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)において6-ヨード-2-ヘキセン酸シクロヘキシルアミドの代わりに6-ヨード-2-ヘキセン酸メトキシカルボニルメチルアミドを用い実施例1(2)と同様にして(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> メトキシカルボニルメチルアミド 11, 15-ビス(t-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm;  
 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.32-1.88 (m, 6H), 2.05-2.26 (m, 3H), 2.17 (dd, J=18.4, 7.4 Hz, 1H), 2.59-2.76 (m, 1H), 2.69 (ddd, J=18.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.88-4.20 (m, 2H), 4.09 (d, J=5.1 Hz, 2H), 4.23-4.37 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.83 (dt, J=15.3, 1.3 Hz, 1H), 5.96 (br t, 1H), 6.83-7.01 (m, 3H), 6.86 (dt, J=15.3, 6.7 Hz, 1H), 7.22-7.36 (m, 2H)

IR (neat): 3306, 2953, 2930, 2858, 2240, 1748, 1674, 1639, 1601, 1588, 1537, 1497, 1472, 1463, 1439, 1407, 1372, 1289, 1251, 1212, 1175, 1114, 1049, 1007, 977, 838, 780, 755, 692, 669 cm<sup>-1</sup>.

【0085】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm;  
 1.39-1.88 (m, 6H), 2.13-2.30 (m, 3H), 2.23 (dd, J=18.6, 9.2 Hz, 1H), 2.50-2.80 (br, 2H), 2.64 (ddd, J=11.3, 8.3, 1.8 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J=18.6, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.05-4.15 (m, 4H), 4.26-4.38 (m, 1H), 4.80 (ddd, J=6.6, 4.4, 1.8 Hz, 1H), 5.86 (dt, J=15.3, 1.3 Hz, 1H), 6.18 (t, J=4.5 Hz, 1H), 6.86 (dt, J=15.3, 7.1 Hz, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H)

IR (neat): 3350, 2932, 2860, 2241, 1743, 1671, 1631, 1600, 1543, 1496, 1439, 1371, 1292, 1245, 1214, 1177, 1081, 1044, 983, 886, 757, 693 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0086】実施例15

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> N, N-ジメチルアミドの製造

(1) 実施例1(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)において6-ヨード-2-ヘキセン酸シクロヘキシルアミドの代わりに6-ヨード-2-ヘキセン酸

N, N-ジメチルアミドを用い実施例 1 (2) と同様にして (2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> N, N-ジメチルアミド 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm;  
0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.28-1.88 (m, 6H), 2.10-2.29 (m, 3H), 2.17 (dd, J=18.2, 7.4Hz, 1H), 2.59-2.76 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 4.00 (dd, J=9.9, 6.9Hz, 1H), 4.03 (dd, J=9.9, 5.1Hz, 1H), 4.22-4.37 (m, 1H), 4.75 (dd, J=6.9, 5.1, 1.7Hz, 1H), 6.23 (dt, J=15.1, 1.4Hz, 1H), 6.80-7.02 (m, 3H), 6.87 (dt, J=15.1, 7.6Hz, 1H), 7.23-7.35 (m, 2H)

IR (neat): 2930, 2857, 2240, 1747, 1663, 1623, 1601, 1497, 1472, 1393, 1362, 1289, 1251, 1115, 1050, 1007, 977, 838, 780, 755, 692, 670 cm<sup>-1</sup>。

【0087】 (2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (3) と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm;  
1.37-1.96 (m, 6H), 2.12-2.35 (m, 3H), 2.23 (dd, J=18.5, 9.1Hz, 1H), 2.51 (br s, 2H), 2.65 (ddd, J=11.3, 8.2, 1.7Hz, 1H), 2.74 (ddd, J=18.5, 7.3, 1.2Hz, 1H), 3.02 (s, 6H), 4.10 (dd, J=9.8, 6.5Hz, 1H), 4.13 (dd, J=9.8, 4.8Hz, 1H), 4.25-4.37 (m, 1H), 4.80 (ddd, J=6.5, 4.8, 1.7Hz, 1H), 6.23 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.84-7.03 (m, 3H), 6.90 (dt, J=15.0, 7.5Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 2H)

IR (neat): 3368, 3012, 2933, 2861, 2240, 1744, 1659, 1601, 1496, 1456, 1401, 1292, 1247, 1156, 1081, 1046, 982, 885, 756, 693, 666, 511 cm<sup>-1</sup>。

【0088】 実施例 16

(2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20

-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> N-メシルアミドの製造

(1) 実施例 1 (1) で得た化合物を用い、実施例 1

(2) において 6-ヨード-2-ヘキセン酸 シクロヘキシルアミドの代わりに 6-ヨード-2-ヘキセン酸 N-メシルアミドを用い実施例 1 (2) と同様にして (2E)-16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-2, 3, 13, 14-テトラデヒドロ-PGE<sub>1</sub> N-メシルアミド 11, 15-ビス (t-ブチルジメチルシリルエーテル) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm;  
0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 1.18-1.92 (m, 6H), 2.12-2.32 (m, 3H), 2.18 (dd, J=18.3, 7.4Hz, 1H), 2.59-2.78 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.95-4.13 (m, 2H), 4.24-4.40 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.86 (dt, J=15.4, 1.1Hz, 1H), 6.84-7.13 (m, 4H), 7.22-7.35 (m, 2H), 8.40 (br s, 1H)

IR (neat): 3233, 3028, 2954, 2931, 2886, 2858, 2241, 1746, 1704, 1645, 1601, 1497, 1462, 1407, 1344, 1251, 1116, 1006, 974, 838, 780, 756, 692, 669, 520 cm<sup>-1</sup>。

【0089】 (2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (3) と実質的に同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm;  
1.20-2.10 (m, 6H), 2.20-2.36 (m, 3H), 2.23 (dd, J=18.6, 9.1Hz, 1H), 2.66 (ddd, J=11.7, 8.4, 1.7Hz, 1H), 2.77 (ddd, J=18.6, 7.4, 1.3Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 4.09 (dd, J=9.6, 6.9Hz, 1H), 4.17 (dd, J=9.6, 3.6Hz, 1H), 4.28-4.39 (m, 1H), 4.87 (ddd, J=6.9, 3.6, 1.7Hz, 1H), 5.87 (dt, J=15.5, 1.4Hz, 1H), 6.82-7.10 (m, 4H), 7.20-7.36 (m, 2H), 8.77 (br s, 1H)

IR (KBr): 3436, 2932, 2862, 2242, 1742, 1698, 1642, 1600, 1588, 1496, 1456, 1407, 1337, 1246, 1138, 1081, 1045, 975, 874, 757, 693, 521 cm<sup>-1</sup>

## フロントページの続き

(72) 発明者 亀尾 一弥  
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製  
薬株式会社内  
(72) 発明者 田名見 亨  
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製  
薬株式会社内

(72) 発明者 武藤 賢  
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製  
薬株式会社内  
(72) 発明者 小野 直哉  
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製  
薬株式会社内  
(72) 発明者 五藤 准  
東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製  
薬株式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**